

УДК 616.24-002:612.017-036:579.842.1/2

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Часть 4

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):53-63; doi 10.15574/SP.2017.87.53

В статье на основании литературных источников продемонстрирована роль клеточных реакций в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Описаны особенности клеточной реакции иммунной системы в легочной ткани во время клебсиеллезной инфекции, механизмы рекрутирования и активации провоспалительных иммунных клеток, процессы бактериального киллинга, которые обеспечивают эффективный саногенез при клебсиеллезной пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, бактериальный клиренс, иммунные клетки.

Development of the immune response pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*. Part 4

A.E. Abatur, A.A. Nikulina

SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry Health of Ukraine», Dnepr, Ukraine

The article based on the literature demonstrated a role in the development of cellular immune reactions in response pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. The mechanisms described of recruitment and activation of pro-inflammatory immune cells, killing the bacterial processes that ensure effective sanogenesis infection by *Klebsiella pneumoniae*.

Key words: pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, bacterial clearance, immune cells.

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаний *Klebsiella pneumoniae*. Частина 4

О.С. Абатуров, А.О. Нікуліна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

У статті на підставі літературних джерел продемонстрована роль клітинних реакцій у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаний *Klebsiella pneumoniae*. Описано особливості клітинної реакції імунної системи у легеневій тканині під час клебсієльозної інфекції, механізми рекрутування та активації прозапальних імунних клітин, процеси бактеріального кінлінгу, які забезпечують ефективний саногенез при клебсієльозній пневмонії.

Ключові слова: пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, бактеріальний кліренс, імуніцити.

Роль клеточных реакций при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) *Klebsiella pneumoniae*, взаимодействуя с образ-распознающими рецепторами эпителиоцитов, индуцируют продукцию многочисленных цитокинов и хемокинов, участвующих в организации воспалительного процесса. В частности, альвеолярные эпителиальные клетки (alveolar epithelial cells (AEC)), взаимодействуя TLR4 с PAMP бактерий *Klebsiella pneumoniae*, продуцируют GM-CSF [63]. Колонистимулирующий фактор GM-CSF играет ключевую роль в активации функционирования альвеолярных макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, макрофагов, CD103⁺ дендритных клеток [4,20,52].

Макрофаги и альвеолярные макрофаги

Популяция мононуклеарных фагоцитов, которая включает в себя моноциты, резидентные и рекрутируемые из периферического русла крови макрофаги, а также субпопуляции дендритных клеток (DC), играет решающую

роль в защите респираторного тракта от бактерий *Klebsiella pneumoniae*. Развитие в легких воспалительного процесса, вызванного бактерией *Klebsiella pneumoniae*, приводит к увеличению в очаге поражения представительства рекрутируемых Ly6C^{hi} моноцитов и, в меньшей степени, Ly6C^{lo} моноцитов, CD11b^{hi} DC и плазматцитоидных DC. Интересно, что представительство альвеолярных макрофагов в очаге поражения легких остается относительно постоянным на всем протяжении клебсиеллезной пневмонии [23].

Необходимо отметить, что бактерии *Klebsiella pneumoniae* вызывают менее выраженную активацию макрофагов, чем бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [29].

Достоверно установлено, что альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в саногенезе клебсиеллезной пневмонии. В частности, продемонстрировано, что внутритрахеальное введение дихлорметилендифосфоната, вызывающего гибель альвеолярных макрофагов, мышам, инфицированным 100 КОЕ *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается увеличением

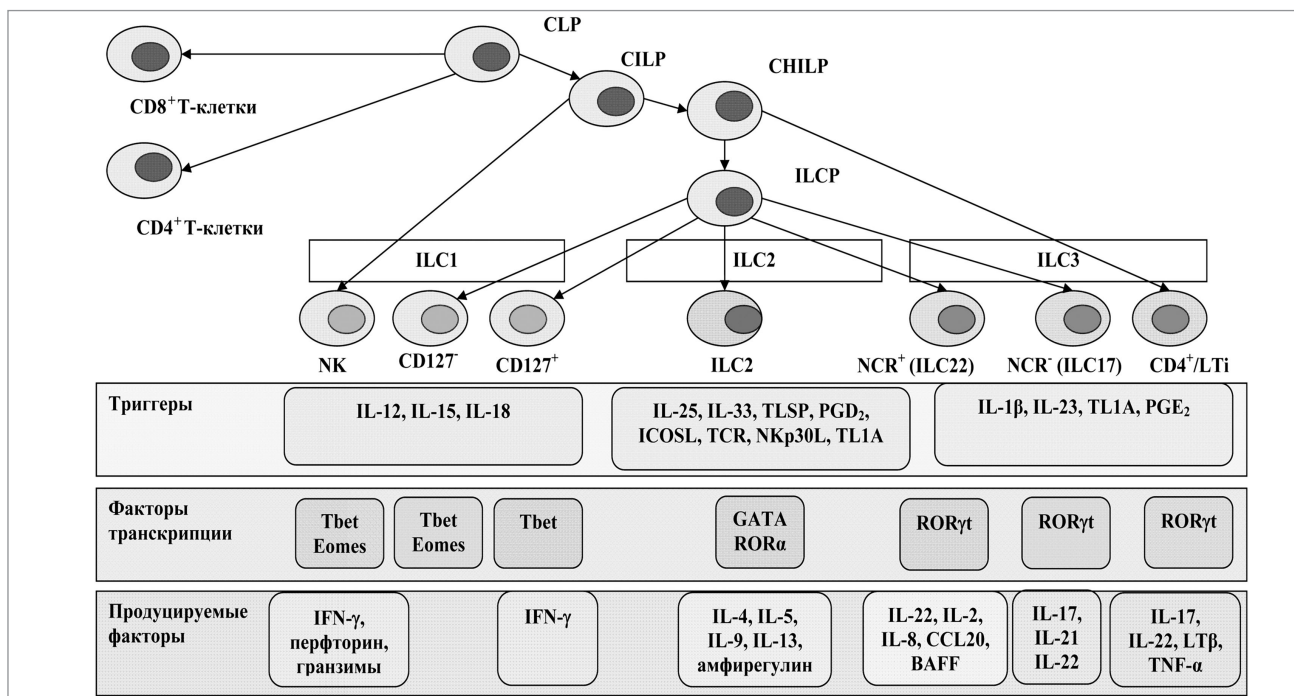


Рис. 1. Краткая характеристика врожденных лимфоидных клеток

уровня летальности и снижением активности бактериального клиренса. Мыши с экспериментальным истощением популяции альвеолярных макрофагов в 100% случаев погибают через трое суток после инфицирования бактериями *Klebsiella pneumoniae*, в отличие от мышей контрольной группы, у которых на третьи сутки после инфицирования практически не отмечается летальных исходов. Увеличение смертности сопровождается трех-десятикратным повышением числа КОЕ *Klebsiella pneumoniae* в очаге поражения легкого. Также у мышей с истощенной популяцией альвеолярных макрофагов наблюдается в семь раз более активное *Klebsiella pneumoniae*-индуцированное рекрутирование нейтрофилов в очаг поражения легких, чем у мышей контрольной группы [2].

Небольшая субпопуляция чрезвычайно пластичных клеток циркулирующей крови — CCR2⁺-моноцитов — активно участвует в бактериальном киллинге, транспортировке антигенов и модулировании функциональной активности других иммунных клеток [68]. В элиминации различных штаммов *Klebsiella pneumoniae* принимают участие разные пулы фагоцитирующих клеток. Так, селективное истощение нейтрофилов у экспериментальных животных заметно ухудшает бактериальный клиренс штамма 43816 *Klebsiella pneumoniae*, но не штамма ST258, обладающего резистентностью к действию карбапенемов. Истощение

CCR2⁺-моноцитов у экспериментальных животных сопровождается снижением активности бактериального клиренса пяти штаммов *Klebsiella pneumoniae* [16].

Huizhong Xiong и соавт. [30] показали, что рекрутированные в очаг поражения легких во время клебсиеллезной инфекции провоспалительные моноциты продуцируют TNF-α, способствуют продукции хемокина CCL20, привлекающего IL-17-продуцирующие лимфоидные клетки ILC3. Истощение или недостаток TNF-α сопровождается снижением активности IL-17A-зависимых механизмов саногенеза клебсиеллезной пневмонии [30]. Врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells — ILC) представляют собой недавно обнаруженные иммунциты, обладающие лимфоидной морфологией и реагирующие на факторы клеточного происхождения — цитокины, эйкозаноиды. Клетки ILC могут располагаться в многочисленных сайтах организма (крови, костном мозге, легких, миндалинах, тимусе, коже, печени, кишечнике, матке). Особенно высокое представительство данных клеток отмечено в слизистых оболочках. ILC являются относительно редким типом клеток, составляющим около 0,1–13% субпопуляции CD45⁺ лейкоцитов. В настоящее время показано, что ILC играют ключевую роль в развитии инфекционно-воспалительного процесса [41,58].

ILC развиваются от общего лимфоидного предшественника (CLP) под воздействием сигналов IL-2R γ с и экспрессии ингибитора ДНК-связывающего протеина 2 (inhibitor of DNA-binding 2 — ID2). Популяция ILC состоит из трех подгрупп (ILC1, ILC2 и ILC3), которые отличаются профилем факторов транскрипции и продуцируемых цитокинов (рис. 1) и считаются врожденными аналогами Th1-, Th2- и Th17-клеток, соответственно [11,51].

ILC3-клетки после стимуляции CCL20, IL-23 и/или IL-1 β продуцируют IL-17A, IL-22. Продукция IL-17A ILC3-клетками способствует усилению микробицидности IL-17AR-экспрессирующих моноцитов и моноцит-опосредованного фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae* [30]. В настоящее время установлено, что бактериальный клиренс *Klebsiella pneumoniae* в ткани легкого осуществляется и у нейтрофильно-дефицитных мышей, в то время как истощение моноцитов или недостаток TNF- α сопровождается достоверным снижением активности IL-17A-зависимой элиминации бактерий *Klebsiella pneumoniae* [48].

Нейтрофилы

Бактериальный клиренс *Klebsiella pneumoniae* в ткани легкого преимущественно определяет функциональная активность нейтрофилов, рекрутирование которых, главным образом, опосредовано производством IL-1, IL-17, CXCL1 и CXCL2. Установлено, что в легочной ткани TLR4-опосредованное возбуждение, вызванное LPS бактерий *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается продукцией IL-1, IL-17 и CXCL1, рекрутирующих нейтрофилы в очаг поражения легких [7,48].

Показано, что в саногенезе клебсиеллезной пневмонии определенное участие принимают

нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps — NET/НВЛ) [15]. Однако Nora Branzk и соавт. [45] установили, что бактерии *Klebsiella pneumoniae*, как и другие малоразмерные бактерии, не индуцируют развития НВЛоза.

Внутриклеточный нейтрофильный киллинг бактерий *Klebsiella pneumoniae* преимущественно зависит от активности миелопероксидазы нейтрофилов (myeloperoxidase — MPO) и нейтрофильной эластазы (neutrophil elastase — NE), которые обладают различными механизмами антибактериального действия: если NE вызывает гибель бактерий за счет протеолиза белковых молекул [5], то MPO — за счет окисления или галогенирования различных бактериальных структур [47]. MPO-дефицитные мыши не могут противостоять клебсиеллезной инфекции. Поскольку нокаутные мыши MPO $^{-/-}$ также высокочувствительны к *Candida albicans*, но устойчивы к грамположительным стафилококковым бактериям, Tim O. Hirche и соавт. [43] считают, что антимикробную активность MPO проявляет по отношению к некоторым патогенным микроорганизмам. Установлено, что у мутантных мышей с дефицитом NE течение пневмонии зависит от ее этиологии. Дефицит NE сопровождается высокой летальностью при инфекционном процессе, вызванном грамотрицательными, но не грамположительными бактериями [44]. Высвобождение NE из нейтрофилов приводит к повреждению легочной ткани. Протеолитическому действию NE во время воспаления, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, препятствует тромбоспондин-1 (thrombospondin-1 -TSP-1) [39,61]. Пневмония, обусловленная *Klebsiella pneumoniae*, у нокаутных мышей с дефицитом тромбоспондина-1 (*Thbs1 $^{-/-}$*) протекает с более высоким

Таблица 1

Резидентные дендритные клетки легочной ткани [34,62]

Субпопуляции дендритных клеток	Сигнатура фенотипа	TLR
CD103 $^{+}$	CD103 hi , CD8 $\alpha^{+/-}$, CD11b $^{-}$, CD11c hi , CD24 hi , CD36 $^{+}$, CD207 $^{+}$ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1 $^{+}$, BDCA3 (тромбомодулин), CLEC9a hi (DNGR1), MHC II hi , PTPRC (CD45) $^{+}$	2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 13
CD11b hi	CD11b hi , CD11c hi , CD24 $^{+/-}$, CD64 $^{+}$ (Fc γ R1A), CD103 $^{+}$, CD207 $^{+}$ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1 $^{+}$, BDCA1 (CD1A), SIRP α^{int} (CD172a), MerTK $^{+}$, MHC II $^{+}$, PTPRC (CD45) $^{+}$	1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13
pDC	CD11b low , CD11c dim , CD24 $^{+}$, CD123 $^{+}$, BDCA2 $^{+}$ (CLEC4C), CLEC9a $^{+}$ (DNGR1), DCA-1 hi , Ly6C $^{+}$, SIGLEC H hi , MHC II low , PTPRC (CD45) $^{+}$	7, 9, 12
moDC	CD1c $^{+}$, CD11b hi , CD11c hi , CD14 $^{+}$, CD24 $^{+}$, CD64 $^{+}$ (Fc γ R1A), CD206 $^{+}$ (маннозы рецептор 1 C-типа), CD209 $^{+}$ (DC-SIGN1), CCR2 $^{+}$, CX3CR1 $^{+}$, BDCA4 $^{+}$ (нейропипин 1), SIRP α^{+} (CD172a), Ly6C $^{+}$, MerTK $^{++}$, MHC II hi	2, 4, 7

уровнем бактериального клиренса и выживаемости по сравнению с клебсиеллезной инфекцией у мышей дикого типа. Введение экзогенного TSP-1 нокаутным мышам *Thbs1*^{-/-}, инфицированным *Klebsiella pneumoniae*, приводит к снижению активности NE и уровня внутринейтрофильного микробного киллинга [61].

Фагоцитирование бактерий *Klebsiella pneumoniae* индуцирует экспрессию хемокина CXCL1, активирует продукцию лейкотриена B₄, НАДФН-оксидазу и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS). Представляет интерес тот факт, что эндогенно введенный лейкотриен B₄ предотвращает эффекты дефицита Cxcl1 у нокаутных мышей *Cxcl1*^{-/-} [32].

Дендритные клетки

Дендритные клетки являются центральными клеточными компонентами врожденной и адаптивной систем иммунитета, регулирующими как процесс воспаления, так и активацию антиген-специфической реакции, в том числе и при респираторных бактериальных инфекциях [10,22]. В настоящее время среди DC, присутствующих в легочной ткани, различают четыре субпопуляции: конвенциональные DC (conventional DC — cDC, прежде обозначались как миелоидные DC) CD103⁺ и CD11b^{hi} DC; плазмацитоидные DC (plasmacytoid DC — pDC) и моноцитарные DC (monocyte-derived DC — moDC) (табл.) [53,60,65].

Таким образом, в нормальной человеческой легочной ткани присутствуют две субпопуляции cDC (CD103⁺/CD11c⁺/BDCA-3⁺ и CD11b^{hi}/CD11c⁺/BDCA-1⁺), одна субпопуляция pDC (CD11c⁻/BDCA2⁺) и одна субпопуляция moDC (CD11c⁺/BDCA4) [8,26].

Субпопуляции CD103⁺DC, CD11b^{hi}DC и moDC представляют основные мигрирующие DC, которые после поглощения патогенного антигена перемещаются в Т-клеточную зону регионального лимфатического узла и активируют наивные CD4⁺- и CD8⁺Т-клетки [40].

Клетки конвенциональных CD103⁺DC (CD11c⁺/BDCA-3⁺) экспрессируют интегрин CD103 и тесно связаны с эпителием респираторного тракта, располагая свои дендритные отростки между эпителиальными клетками, что позволяет CD103⁺DC непосредственно взаимодействовать с антигенами в люмене дыхательных путей [37]. Доля данной субпопуляции среди общего числа пульмональных DC составляет примерно 20–30%. Пульмональные CD103⁺DC экспрессируют фактор

транскрипции IRF8, BDCA3 (CD141), лектиновый рецептор — лангерин С-типа; fms-подобную тирозинкиназу 3 (fms-like tyrosine kinase 3 (Flt3)) и, следовательно, пролиферируют в ответ на взаимодействие с Flt3 лигандами. Экспрессия CD103 зависит от микроокружения и регулируется местно продуцируемым фактором роста GM-CSF [14,19,66].

Пульмональные CD103⁺DC экспрессируют протеины плотных контактов — клаудин-1, клаудин-7 и ZO-2, вероятно, облегчая их интеркалирование между бронхиальными эпителиальными клетками в местах локализации Е-кадгерина [14]. Также клетки данной субпопуляции в легких продуцируют большое количество моноцитарного хемокина CCL22, который, связываясь с рецептором CCR4, рекрутирует Th2- и Treg-клетки [12]. Дендритные клетки CD103⁺ CD11b⁻DC взаимодействуют только с IFN-γ⁺Т-клетками, а CD103⁺CD11b⁺ — исключительно с IL-17⁺Т-клетками. Антигенпрезентирующая функция двух данных субпопуляций активируется MyD88-независимым образом [28]. Пульмональные CD103⁺DC могут участвовать в мукозальном Th1-ответе, развитии толерогенности, противовирусной защите респираторного тракта и развитии гиперреактивности бронхиального дерева [1,25]. Влияние CD103⁺DC на Th17-ответ зависит от продукции IL-2. Согласно данным мышинной модели инвазивного аспергиллеза легких, пульмональные CD103⁺DC, продуцирующие IL-2, способствуют оптимальной активности Th17-реакции. Отсутствие секреции IL-2 вызывает избыточную продукцию IL-23 и фатальное гипервоспаление, которое характеризуется высокой степенью Th17-поляризации и появлением популяции Th17-стволовых клеток [6].

Показано, что CD103⁺DC играют ключевую роль в α-галактозилцерамид-опосредованной антимикробной защите при летальной стрептококковой пневмонии [33].

В ткани легкого CD11b^{hi}DC — CD11c⁺/BDCA-1⁺-клетки — в основном локализируются в собственной пластинке слизистой оболочки. Субпопуляция CD11b^{hi}DC представляет собой гетерогенную группу. Пульмональные CD11b^{hi}DC являются основными продуцентами провоспалительных хемокинов, в том числе хемокинов, участвующих в рекрутировании Т-клеток (CCL5, CXCL10, CXCL4), нейтрофилов (CXCL1 и CXCL2), моноцитов (CCL2, CCL6, CCL7 и CCL9), макрофагов (CCL3),

эозинофилов и базофилов (CCL12), которые рекрутируются в очаг поражения легких [3,14].

Пульмональные CD103⁺DC участвуют в активации наивных CD8⁺T- и CD4⁺T-клеток [6,13,49].

Согласно данным научных исследований, CD103⁺DC участвуют в индукции Th1- и Th17-ответа, а CD11b^{hi}DC — Th2- и Th17-ответа [42].

Плазматоидные DC (CD11c-/BDCA2⁺) составляют 0,2%–0,8% от всего пула дендритных клеток [68]. Плазматоидные pDC располагаются в паренхиме легких и в альвеолярных перегородках. Пульмональные pDC экспрессируют низкие уровни CD11c, антигенов МНС II класса и ко-стимуляторных молекул [60].

Плазматоидные DC являются мощными и ранними продуцентами IFN- α и, следовательно, играют ключевую роль в противовирусной защите [67].

Предшественниками moDC (CD11c⁺/BDCA4) являются циркулирующие Ly6C^{hi} моноциты. Дифференцировка Ly6C^{hi} моноцитов в moDC опосредована влиянием GM-CSF и IL-4. Большинство воспалительных moDC экспрессируют Ly6C, CD11b, CD11c, антигены МНС класса II [18,55].

Пульмональные moDC играют не последнюю роль в процессе взаимодействия эффекторных T-клеток, присутствующих в инфекционном очаге поражения [24,27,46]. Показано, что moDC могут продуцировать IL-10, способствуя развитию толерогенности и подавлению воспалительного ответа [54,59].

Kyle I. Harpel и соавт. [17] продемонстрировали, что DC во время клебсиеллезной инфекции респираторного тракта продуцируют IL-12, IL-23 и IL-17, которые являются критическими факторами иммунной системы для защиты организма.

Исследование развития пневмонического процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, которое было проведено Holger Hackstein и соавт. [40], позволило установить, что в остром периоде клебсиеллезной пневмонии очаг поражения легких инфильтрирован значительным количеством как pDC, уровень представительства которых коррелирует с концентрацией как мПНК IFN- α , так и moDC. В течение первых 48 часов после инфицирования *Klebsiella pneumoniae* у экспериментальных животных также наблюдается увеличение представительства CD103⁺DC, экспрессирующих IL-4, IL-13, и IFN- γ , CD11b^{hi}DC, экспрессирующих IL-12p35 и IL-19. Авторы

считают, что pDC играют определенную роль в активации CD8⁺T-клеток и в репарации пораженной легочной ткани; CD103⁺DC — в активации CD8⁺- и CD4⁺T-клеток; CD11b^{hi}DC — в активации, преимущественно, CD4⁺T-клеток.

Klebsiella pneumoniae-индуцированные DC также участвуют в рекрутировании CCL5-зависимым образом CD56^{dim}CD16⁺NK-клеток [36].

Натуральные киллеры

Натуральные киллеры (natural killer — NK) представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, которые участвуют в первой линии защиты от инфекционных агентов [38]. Xin Xu и соавт. [9] продемонстрировали, что пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, у мышей с экспериментальным истощением пула пульмональных NK-клеток (NK1.1⁺NKp46⁺CCR6⁻) сопровождается более выраженной бактериальной нагрузкой в легких, более частой диссеминацией бактерий в кровь и ткань печени, и отличается более высоким уровнем летальности, в отличие от пневмонии у мышей с сохраненным представительством NK-клеток. Однако установлено, что бактерии *Klebsiella pneumoniae* ингибируют пролиферацию NK-клеток и их привлечение в очаг поражения легких. Так, согласно данным Jian Wang и соавт. [35], инфицирование экспериментальных мышей *Klebsiella pneumoniae* достоверно снижает степень инфильтрации легких NK-клетками, уровень поражения легочной ткани и летальность при последующей гриппозной инфекции. Во время клебсиеллезной пневмонии у экспериментальных животных отмечалось снижение внутриклеточного содержания гранзима А и повышение уровня внутриклеточного гранзима В. Показано, что гранзимы, как цитотоксические продукты преимущественно NK-клеток, практически не оказывают влияния на течение клебсиеллезной инфекции. В частности, при развитии пневмонии после интраназального инфицирования *Klebsiella pneumoniae* нокаутных мышей с дефицитом гранзима А (*Gzma*^{-/-}), дефицитом гранзима В (*Gzmb*^{-/-}) наблюдается транзитное и умеренное повышение бактериальной нагрузки в легких, но не в отдаленных органах, а у мышей с дефицитом обоих гранзимов А и В (*Gzma b*^{-/-}) — относительно более выраженная активность (с высоким уровнем провоспалительных цитокинов) воспаления легких, отличающаяся скоротечным характером. Дефицит гранзимов не оказывает влияния на степень повреждения органов

T-лимфоциты

Примерно 50% интраэпителиальной популяции лимфоцитов состоит из $\gamma\delta$ T-клеток, которые представляют первую линию защиты системы врожденного иммунитета против бактериальных, грибковых патогенов и, в отличие от $\alpha\beta$ T-клеток системы адаптивного иммунитета, обладают способностью к немедленному высвобождению цитокинов [57]. Часть клеток $\gamma\delta$ T-субпопуляции обладает способностью продуцировать IL-17A ($\gamma\delta$ T₁₇-клетки) [31]. Установлено, что инфицирование легких *Klebsiella pneumoniae* сопровождается активацией двух субпопуляций $\gamma\delta$ T₁₇-клеток: 1) $\gamma\delta$ T₁₇-клеток, экспрессирующих рецептор IL-23; 2) $\gamma\delta$ T₁₇-кле-

При клебсиеллезной инфекции IL-4 и IL-13, активируя фактор транскрипции STAT6, обуславливают снижение уровня экспрессии IL-23R и серин/треониновой киназы Sgk1, что приводит к ингибированию продукции IL-17A и угасанию воспалительной реакции. Необходимо отметить, что IL-4 ингибирует продукцию IL-17A как Th17-клетками, так и IL-17A-продуцирующими $\gamma\delta$ T-клетками, а IL-13 непосредственно снижает продукцию IL-17A Th17-клетками, но не $\gamma\delta$ T17-клетками [56]. Примечательно, что люди, страдающие бронхиальной астмой, чьи Т-клетки высоко экспрессируют фактор транскрипции STAT6, характеризуются повышенным риском развития бактериальной пневмонии и инвазивных бактериальных инфекций [50,56].

Особенности клеточной реакции иммунной системы в легочной ткани во время клебсиеллезной инфекции представлены на рис. 2.

Бактерии *Klebsiella pneumoniae*, представляющие группу ESKAPE-патогенов, являются возбудителем, который вызывает пневмонии с высоким риском летального исхода, особенно у недоношенных новорожденных и у иммунокомпрометированных пациентов.

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры *Klebsiella pneumoniae*, активируя

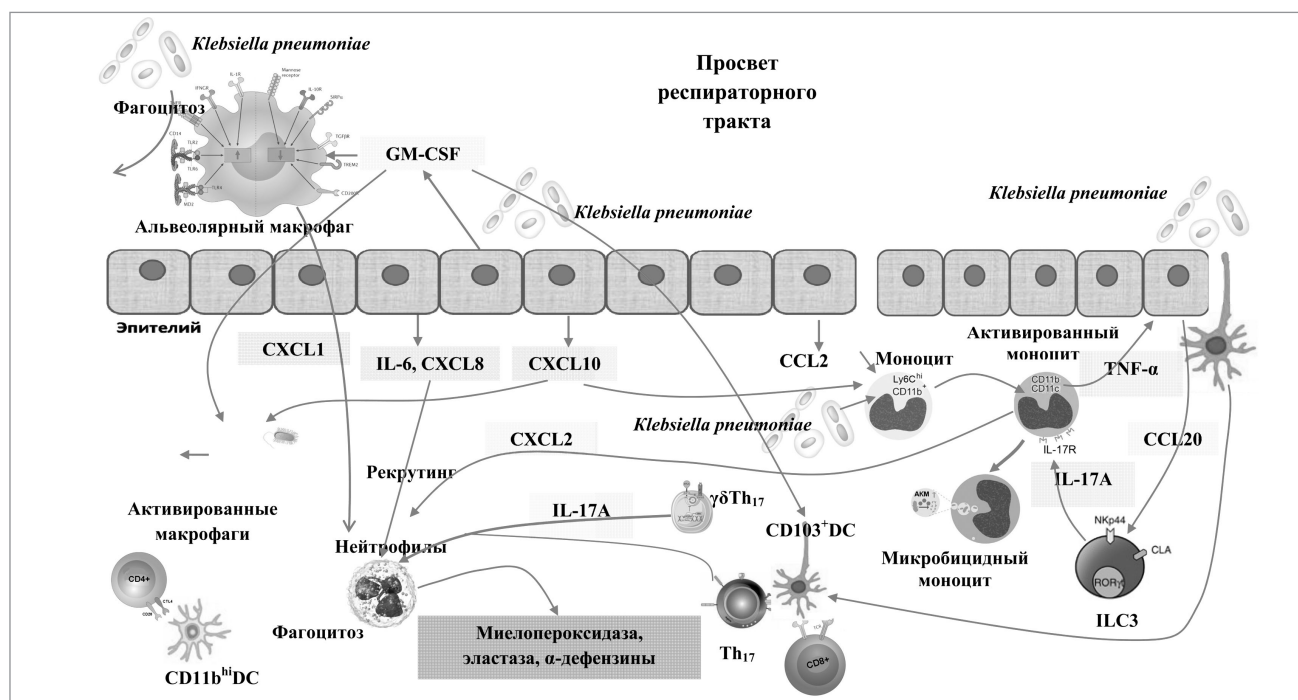


Рис. 2. Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

TLR-рецепторы (TLR2, TLR4, TLR6, TLR9), индуцируют продукцию провоспалительных, противовоспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. В ранний период клебсиеллезной пневмонии основную роль в инициации воспалительного ответа играют TLR4 и TLR9, в более поздний период пневмонии ведущая роль переходит к TLR2.

Индукция синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, колоние-стимулирующих факторов (GM-CSF и G-CSF, соответственно) относится к событиям раннего воспалительного ответа, которые развиваются в первые сутки после инфицирования *Klebsiella pneumoniae*. Продукция высокого уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов сопровождается более выраженным поражением легочной ткани и вероятностью летального исхода, и наоборот — низкий уровень продукции провоспалительных цитокинов сопровождается умеренным поражением ткани легкого, но в сочетании с нарушением бактериального клиренса. Достаточность концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 в поздний период клебсиеллезной инфекции ингибирует

воспалительную реакцию и обеспечивает процесс реконвалесценции. Таким образом, оптимальный уровень продукции провоспалительных цитокинов обуславливает эффективность элиминации патогенного инфекта и саногенетический характер течения воспалительного процесса. Девияция — увеличение или уменьшение — активности продукции цитокинов приводит к неблагоприятному течению заболевания.

Основными клеточными компонентами, участвующими в воспалительной реакции при клебсиеллезной пневмонии, являются альвеолярные макрофаги, конвенциональные CD103⁺DC; CD11b^{hi}DC; плазмацитоидные DC, моноцитарные DC, нейтрофилы и $\gamma\delta$ T-клетки, врожденные лимфоидные клетки. Развитие воспалительного процесса, обусловленного бактерией *Klebsiella pneumoniae*, приводит, преимущественно, к увеличению представительства рекрутируемых Ly6Chi моноцитов. Представляет интерес тот факт, что НК-клетки играют незначительную роль в патогенезе клебсиеллезной пневмонии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. A pathogenic role for the integrin CD103 in experimental allergic airways disease / V.S. Fear, S.P. Lai, G.R. Zosky [et al.] // *Physiol Rep.* — 2016. — Vol.4(21). pii: e13021. doi 10.14814/phy2.13021.
2. Alveolar macrophages are required for protective pulmonary defenses in murine *Klebsiella pneumoniae*: elimination of alveolar macrophages increases neutrophil recruitment but decreases bacterial clearance and survival / E. Broug-Holub, G.B. Toews, J.F. van Iwaarden [et al.] // *Infect Immun.* — 1997. — Vol.65(4). — P.1139–46. PMID: 9119443.
3. Beaty S.R. Diverse and potent chemokine production by lung CD11b^{high} dendritic cells in homeostasis and in allergic lung inflammation / S.R. Beaty, C.E. Rose Jr, S.S. Sung // *J. Immunol.* 2007. — Vol.178(3). — P.1882–95. doi 10.4049/jimmunol.178.3.1882.
4. Becher B. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation / B. Becher, S. Tugues, M. Greter // *Immunology.* — 2016. — Vol.45(5). — P.963–973. doi 10.1016/j.immuni.2016.10.026.
5. Belaouaj A. Neutrophil elastase-mediated killing of bacteria: lessons from targeted mutagenesis / A. Belaouaj // *Microbes Infect.* — 2002. — Vol.4(12). — P.1259–64. doi 10.1016/S1286–4579(02)01654–4.
6. CD103⁺ Dendritic Cells Control Th17 Cell Function in the Lung / T. Zelante, A.Y. Wong, T.J. Ping [et al.] // *Cell Rep.* — 2015. — Vol.12(11). — P.1789–801. doi 10.1016/j.celrep.2015.08.030.
7. Central role of toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by Gram-negative bacteria / J.R. Schurr, E. Young, P. Byrne [et al.] // *Infect Immun.* — 2005. — Vol.73(1). — P.532–45. doi 10.1128/IAI.73.1.532–545.2005.
8. Collin M. Human dendritic cell subsets / M. Collin, N. McGovern, M. Haniffa // *Immunology.* 2013. — Vol.140(1). — P.22–30. doi 10.1111/imm.12117.
9. Conventional NK cells can produce IL-22 and promote host defense in *Klebsiella pneumoniae* pneumonia / X. Xu, I.D. Weiss, H.H. Zhang [et al.] // *J. Immunol.* — 2014. — Vol.192(4). — P.1778–86. doi 10.4049/jimmunol.1300039.
10. Cook P.C. Dendritic cells in lung immunopathology / P.C. Cook, A.S. MacDonald // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Vol.38(4). — P.449–60. doi 10.1007/s00281–016–0571–3.
11. Cortez V.S. Innate lymphoid cells: new insights into function and development / V.S. Cortez, M.L. Robinette, M. Colonna // *Curr Opin Immunol.* — 2015. — Vol.32. — P.71–7. doi 10.1016/j.coi.2015.01.004.
12. Critical role of CCL22/CCR4 axis in the maintenance of immune homeostasis during apoptotic cell clearance by splenic CD8 α (+) CD103(+) dendritic cells / S. Hao, X. Han, D. Wang [et al.] // *Immunology.* — 2016. — Vol.148(2). — P.174–86. doi 10.1111/imm.12596.
13. Dendritic cell maturation and cross-presentation: timing matters! / A. Alloati, F. Kotsias, J.G. Magalhaes, S. Amigorena // *Immunol Rev.* — 2016. — Vol.272(1). — P.97–108. doi 10.1111/imr.12432.
14. Development and functional specialization of CD103⁺ dendritic cells / M.L. del Rio, G. Bernhardt, J.I. Rodriguez-Barbosa, R. Forster // *Immunol Rev.* — 2010. — Vol.234(1). — P.268–81. doi 10.1111/j.01052896.2009.00874.x.
15. Distinct cell death programs in monocytes regulate innate responses following challenge with common causes of invasive bacterial disease / S.J. Webster, M. Daigneault, M.A. Bewley [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — Vol.185(5). — P.2968–79. doi 10.4049/jimmunol.1000805.
16. Distinct Contributions of Neutrophils and CCR2⁺ Monocytes to Pulmonary Clearance of Different *Klebsiella pneumoniae* Strains /

- H. Xiong, R.A. Carter, I.M. Leiner [et al.] // *Infect Immun.* — 2015. — Vol.83(9). — P. 3418—27. doi 10.1128/IAI.00678—15.
17. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae* / K.I. Happel, P.J. Dubin, M. Zheng [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol.202(6). — P.761—9. doi 10.1084/jem.20050193.
18. Dominguez P.M. Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation / P.M. Dominguez, C. Ardavin // *Immunol Rev.* — 2010. — Vol.234(1). — P. 90—104. doi 10.1111/j.0105—2896.2009.00876.x.
19. Flt3 ligand expands CD103⁺ dendritic cells and FoxP3⁺ T regulatory cells, and attenuates Crohn's-like murine ileitis / C.B. Collins, C.M. Aherne, E.N. McNamee [et al.] // *Gut.* — 2012. — Vol.61(8). — P.1154—62. doi 10.1136/gutjnl—2011—300820.
20. GM-CSF signalling blockade and chemotherapeutic agents act in concert to inhibit the function of myeloid-derived suppressor cells in vitro / T. Gargett, S.N. Christo, T.R. Hercus [et al.] // *Clin. Transl Immunology.* — 2016. — Vol.5(12):e119. doi 10.1038/cti.2016.80.
21. Granzymes A and B Regulate the Local Inflammatory Response during *Klebsiella pneumoniae* Pneumonia / M.I. Garcia-Laorden, I. Stroo, D.C. Blok [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2016. — Vol.8(3). — P.258—68. doi 10.1159/000443401.
22. Williams M. Division of labor between lung dendritic cells and macrophages in the defense against pulmonary infections / M. Williams, B.N. Lambrecht, H. Hammad // *Mucosal Immunol.* — 2013. — Vol.6(3). — P.464—73. doi 10.1038/mi.2013.14.
23. Heterogeneity of lung mononuclear phagocytes during pneumonia: contribution of chemokine receptors / L. Chen, Z. Zhang, K.E. Barletta [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2013. — Vol.305(10). — P.702—11. doi 10.1152/ajplung.00194.2013.
24. Human blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells cross activate each other and synergize in inducing NK cell cytotoxicity / J.J. van Beek, M.A. Gorris, A.E. Skold [et al.] // *Oncoimmunology.* — 2016. — Vol.5(10):e1227902. doi 10.1080/2162402X.2016.1227902.
25. Hyperoxic Exposure of Immature Mice Increases the Inflammatory Response to Subsequent Rhinovirus Infection: Association with Danger Signals / T.X. Cui, B. Maheshwer, J.Y. Hong [et al.] // *J. Immunol.* — 2016. — Vol.196(11). — P.4692—705. doi 10.4049/jimmunol.1501116.
26. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells / I.K. Demedts, G.G. Brusselle, K.Y. Vermaelen, R.A. Pauwels // *Am. J. Respir Cell Mol Biol.* — 2005. — Vol.32(3). — P.177—84. PMID: 15576669.
27. Inflammatory monocytes activate memory CD8⁺ T and innate NK lymphocytes independent of cognate antigen during microbial pathogen invasion / S.M. Soudja, A.L. Ruiz, J.C. Marie, G. Lauvau // *Immunity.* — 2012. — Vol.37(3). — P.549—62. doi 10.1016/j.immuni.2012.05.029.
28. Inflammatory Th1 and Th17 in the Intestine Are Each Driven by Functionally Specialized Dendritic Cells with Distinct Requirements for MyD88 / J. Liang, H.I. Huang, F.P. Benzatti [et al.] // *Cell Rep.* — 2016. — Vol.17(5). — P.1330—1343. doi 10.1016/j.celrep.2016.09.091.
29. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway / D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince // *Physiol Rev.* — 2016. — Vol.96(1). — P.19—53. doi 10.1152/physrev.00009.2015.
30. Innate Lymphocyte/Ly6C(hi) Monocyte Crosstalk Promotes *Klebsiella pneumoniae* Clearance / H. Xiong, J.W. Keith, D.W. Samilo [et al.] // *Cell.* — 2016. — Vol.165(3). — P.679—89. doi 10.1016/j.cell.2016.03.017.
31. Interleukin-17-producing gammadelta T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals / B. Martin, K. Hirota, D.J. Cua [et al.] // *Immunity.* — 2009. — Vol.31(2). — P.321—30. doi 10.1016/j.immuni.2009.06.020.
32. Intrapulmonary administration of leukotriene B(4) augments neutrophil accumulation and responses in the lung to *Klebsiella* infection in CXCL1 knockout mice / S. Batra, S. Cai, G. Balamayooran, S. Jeyaseelan // *J. Immunol.* — 2012. — Vol.188(7). — P.3458—68. doi 10.4049/jimmunol.1101985.
33. Key role for respiratory CD103⁺ dendritic cells, IFN- γ , and IL-17 in protection against *Streptococcus pneumoniae* infection in response to α -galactosylceramide / S. Ivanov, J. Fontaine, C. Paget [et al.] // *J. Infect Dis.* — 2012. — Vol.206(5). — P.723—34. doi 10.1093/infdis/jis413.
34. Kim T.H. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection / T.H. Kim, H.K. Lee // *Immune Netw.* — 2014. — Vol.14(3). — P.128—37. doi 10.4110/in.2014.14.3.128.
35. *Klebsiella pneumoniae* alleviates influenza-induced acute lung injury via limiting NK cell expansion / J. Wang, F. Li, R. Sun [et al.] // *J. Immunol.* — 2014. — Vol.193(3). — P.1133—41. doi 10.4049/jimmunol.1303303.
36. *Klebsiella pneumoniae*-triggered DC recruit human NK cells in a CCR5-dependent manner leading to increased CCL19-responsiveness and activation of NK cells / C.H. Van Elssen, J. Vanderlocht, P.W. Frings [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol.40(11). — P.3138—49. doi 10.1002/eji.201040496.
37. Kopf M. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells / M. Kopf, C. Schneider, S.P. Nobs // *Nat. Immunol.* — 2015. — Vol.16(1). — P.36—44. doi 10.1038/ni.3052.
38. Lodoen M.B. Natural killer cells as an initial defense against pathogens / M.B. Lodoen, L.L. Lanier // *Curr Opin Immunol.* — 2006. — Vol.18(4). — P.391—8. doi 10.1016/j.coi.2006.05.002.
39. Lung inflammation promotes metastasis through neutrophil protease-mediated degradation of Tsp-1 / T. El Rayes, R. Catena, S. Lee [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2015. — Vol.112(52). — P.16000—5. doi 10.1073/pnas.1507294112.
40. Modulation of respiratory dendritic cells during *Klebsiella pneumoniae* infection / H. Hackstein, S. Kranz, A. Lippitsch [et al.] // *Respir Res.* — 2013. — Vol.14. — P.91. doi 10.1186/1465-9921-14-91.
41. Morita H. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation / H. Morita, K. Moro, S. Koyasu // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — Vol.138(5). — P.1253—1264. doi 10.1016/j.jaci.2016.09.011.
42. Mouse lung CD103⁺ and CD11b^{high} dendritic cells preferentially induce distinct CD4⁺ T-cell responses / K. Furuhashi, T. Suda, H. Hasegawa [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2012. — Vol. 46(2). — P.165—72. doi 10.1165/rcmb.2011-0070OC.
43. Myeloperoxidase plays critical roles in killing *Klebsiella pneumoniae* and inactivating neutrophil elastase: effects on host defense / Hirche T.O., Gaut J.P., Heinecke J.W., Belaouaj A. // *J. Immunol.* — 2005. — Vol.174(3). — P.1557—65. doi 10.4049/jimmunol.174.3.1557.
44. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages / C.M. Dollery, C.A. Owen, G.K. Sukhova [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol.107(22). — P.2829—36. doi: 10.1161/01.CIR.0000072792.65250.4A.
45. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens / N. Branzk, A. Lubojemska, S.E. Hardison [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2014. — Vol.15(11). — P.1017—25. doi 10.1038/ni.2987.
46. NK cell-derived interferon- γ orchestrates cellular dynamics and the differentiation of monocytes into dendritic cells at the site of infection / R.S. Goldszmid, P. Caspar, A. Rivollier [et al.] // *Immunity.* — 2012. — Vol.36(6). — P.1047—59. doi 10.1016/j.immuni.2012.03.026.
47. Odobasic D. Neutrophil-Mediated Regulation of Innate and Adaptive Immunity: The Role of Myeloperoxidase / D. Odobasic, A.R. Kitching,

- S.R. Holdsworth // J. Immunol Res. — 2016. — Vol.2016:2349817. doi 10.1155/2016/2349817.
48. Paczosa M.K. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense / M.K. Paczosa, J. Meccas // Microbiol Mol Biol Rev. — 2016. — Vol.80(3). — P.629—61. doi 10.1128/MMBR.00078-15.
49. Pulmonary Dendritic Cell Subsets Shape the Respiratory Syncytial Virus-Specific CD8⁺ T Cell Immunodominance Hierarchy in Neonates / A.M. Malloy, T.J. Ruckwardt, K.M. Morabito [et al.] // J. Immunol. — 2017. — Vol.198(1). — P.394—403. doi 10.4049/jimmunol.1600486.
50. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with asthma, and children with recurrent respiratory infections, and healthy children / A. Quezada, L. Maggi, X. Norambuena [et al.], // Allergol Immunopathol (Madr). — 2016. — Vol.44(4). — P.376—81. doi 10.1016/j.aller.2016.01.003.
51. Robinette M.L. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells / M.L. Robinette, M. Colonna // J. Allergy Clin. Immunol. — 2016. — Vol.138(5). — P.1243—1251. doi 10.1016/j.jaci.2016.09.006.
52. Rosler B. Lung epithelial GM-CSF improves host defense function and epithelial repair in influenza virus pneumonia-a new therapeutic strategy? / B. Rosler, S. Herold // Mol Cell Pediatr. — 2016. — Vol.3(1). — P.29. doi 10.1186/s40348-016-0055-5.
53. Sabado R.L. Dendritic cell-based immunotherapy / R.L. Sabado, S. Balan, N. Bhardwaj // Cell Res. — 2017. — Vol.27(1). — P. 74—95. doi 10.1038/cr.2016.157.
54. Schlitzer A. Organization of the mouse and human DC network / A. Schlitzer, F. Ginhoux // Curr Opin Immunol. — 2014. — Vol.26. — P.90—9. doi 10.1016/j.coi.2013.11.002.
55. Sprangers S. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells / S. Sprangers, T.J. de Vries, V. Everts // J. Immunol. Res. — 2016. — Vol.2016. — P.1475435. doi 10.1155/2016/1475435.
56. STAT6 Signaling Attenuates Interleukin-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells during Acute Klebsiella pneumoniae Infection / M.H. Bloodworth, D.C. Newcomb, D.E. Dulek [et al.] // Infect. Immun. — 2016. — Vol.84(5). — P.1548—55. doi 10.1128/IAI.00646-15.
57. Sutton C.E. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells / C.E. Sutton, L.A. Mielke, K.H. Mills // Eur. J. Immunol. — 2012. — Vol.42(9). — P.2221—31. doi 10.1002/eji.201242569.
58. Tait Wojno E.D. Emerging concepts and future challenges in innate lymphoid cell biology / E.D. Tait Wojno, D. Artis // J. Exp. Med. — 2016. — Vol.213(11). — P.2229—2248. doi 10.1084/jem.20160525.
59. The Complement Inhibitor Factor H Generates an Anti-Inflammatory and Tolerogenic State in Monocyte-Derived Dendritic Cells / R. Olivar, A. Luque, S. Cardenas-Brito [et al.] // J. Immunol. 2016. — Vol.196(10). — P.4274—90. doi 10.4049/jimmunol.1500455.
60. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting / M. Merad, P. Sathe, J. Helft [et al.] // Annu Rev Immunol. — 2013. — Vol.31. — P.563—604. doi 10.1146/annurev-immunol-020711-074950.
61. Thrombospondin-1 restrains neutrophil granule serine protease function and regulates the innate immune response during Klebsiella pneumoniae infection / Y. Zhao, T.F. Otonari, Z. Xiong [et al.] // Mucosal Immunol. — 2015. — Vol.8(4). — P.896—905. doi 10.1038/mi.2014.120.
62. Tissue-resident dendritic cells and diseases involving dendritic cell malfunction / K. Chen, J.M. Wang, R. Yuan [et al.] // Int. Immunopharmacol. — 2016. — Vol.34. — P.1—15. doi 10.1016/j.intimp.2016.02.007.
63. TLR4-dependent GM-CSF protects against lung injury in Gram-negative bacterial pneumonia / L.R. Standiford, T.J. Standiford, M.J. Newstead [et al.] // Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol. — 2012. — Vol.302(5). — P.447—54. doi 10.1152/ajplung.00415.2010.
64. Two Types of Interleukin 17A-Producing $\gamma\delta$ T Cells in Protection Against Pulmonary Infection With Klebsiella pneumoniae / T. Murakami, S. Hatanaka, H. Yamada [et al.] // J. Infect. Dis. — 2016. — Vol.214(11). — P.1752—1761.
65. Upham J.W. Dendritic cells in human lung disease: recent advances / J.W. Upham, Y. Xi // Chest. — 2016. — pii: S0012-3692(16)59355-6. doi 10.1016/j.chest.2016.09.030.
66. van der Aa. E. BDCA3(+)CLEC9A(+) human dendritic cell function and development / van der Aa. E., van Montfort N., Woltman A.M. // Semin Cell Dev Biol. — 2015. — Vol.41. — P.39—48. Doi 10.1016/j.semcdb.2014.05.016.
67. Webster B. Cell-Cell Sensing of Viral Infection by Plasmacytoid Dendritic Cells / B. Webster, S. Assil, M. Dreux // J. Virol. — 2016. — Vol.90(22). — P.10050—10053. doi 10.1128/JVI.01692-16.
68. Xiong H. Monocytes and infection: modulator, messenger and effector / H. Xiong, E.G. Pamer // Immunobiology. — 2015. — Vol.220(2). — P.210—4. doi 10.1016/j.imbio.2014.08.007.
69. Zhang Z. Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses / Z. Zhang, F.S. Wang // Cell Mol Immunol. — 2005. — Vol.2(6). — P.411—7. PMID: 16426490.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.
 Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.
Никулина Анна Алексеевна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.
 Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.
 Статья поступила в редакцию